

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
23 octobre 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/087050 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **C07D**

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/00507

(22) Date de dépôt international :
17 février 2003 (17.02.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/04847 18 avril 2002 (18.04.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES
LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **DAMIEN,
Gérard** [FR/FR]; 37, rue A. Gault, F-45000 Orléans (FR).
LEFOULON, François [FR/FR]; 33, rue Jules Lemaître,
F-45000 Orléans (FR). **MARCHAND, Bernard** [FR/FR];
15, rue Basse, F-78480 Verneuil sur Seine (FR).

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES
SERVIER**; Direction Brevets, 12, place de la Défense,
F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),
brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL PERINDOPRIL SALT AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVEAU SEL DE PERINDOPRIL ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LE CONTIENNENT

(57) Abstract: The invention relates to a novel perindopril salt and pharmaceutical compositions containing same. The invention is used for medicaments.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un nouveau sel de périndopril et les compositions pharmaceutiques qui le contiennent. Médicaments.



WO 03/087050 A2

NOUVEAU SEL DE PERINDOPRIL ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LE CONTIENNENT

La présente invention concerne un nouveau sel de périndopril et les compositions pharmaceutiques qui le contiennent. Le périndopril ou acide (2S)-2-[(1S)-carbéthoxybutylamino]-1-oxopropyl-(2S,3aS,7aS)perhydroindole carboxylique, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC) est un composé connu plus
5 particulièrement pour le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque.

Le périndopril a été précédemment décrit dans le brevet EP 0 049 658. Dans ce brevet européen, de manière classique, il est mentionné que les composés de l'invention peuvent se présenter sous forme de sels d'addition avec une base ou un acide minéral ou organique
10 pharmaceutiquement acceptable. Les composés décrits dans ce brevet sont sous forme non salifiée et lorsque des sels d'addition à une base ou à un acide pharmaceutiquement acceptable sont exemplifiés, on trouve principalement le sel de sodium ou le maléate.

Or il s'est avéré très difficile lors du développement de ce produit de trouver un sel pharmaceutiquement acceptable présentant non seulement une bonne biodisponibilité, mais
15 également une stabilité suffisante pour être compatible avec la préparation et la conservation de compositions pharmaceutiques.

Dans les études qui ont été menées à l'origine sur ce produit, le sel de *tert*-butylamine de périndopril s'est avéré présenter des qualités suffisantes pour le développement du produit et c'est ce sel de *tert*-butylamine de périndopril qui est actuellement commercialisé.

20 La forme non salifiée a été étudiée ainsi que le maléate et le sel de sodium. Lors d'études de stabilité à la température et à l'humidité, il a été montré que le sel de sodium n'était pas manipulable car il se transforme immédiatement en huile au contact de l'atmosphère, la forme non salifiée et le maléate se dégradant quant à eux rapidement dans ces conditions (25 à 30 % de produit dégradé environ en 8 jours à 50°C).

Ainsi, seul le sel de *tert*-butylamine présentait la meilleure stabilité en comparaison des autres formes étudiées. Cependant, compte-tenu de la fragilité intrinsèque du périndopril, le sel de *tert*-butylamine ne permettait pas de résoudre complètement les problèmes de stabilité du produit à la chaleur et à l'humidité. En effet, pour sa commercialisation, les comprimés sel de *tert*-butylamine de périndopril doivent, dans certains pays, être protégés par des suremballages. D'autre part, même pour les pays à climat tempéré, cette instabilité n'a pas permis d'obtenir une date de péremption des comprimés supérieure à 2 ans. Enfin ces comprimés doivent être commercialisés avec la mention "à conserver à une température inférieure ou égale à 30 degrés".

Ces contraintes sont bien entendu lourdes, notamment en terme d'organisation et de coût, et il est apparu particulièrement intéressant de tenter de mettre au point un nouveau sel de périndopril afin de diminuer les contraintes dues au sel de *tert*-butylamine.

De nombreux sels ont été étudiés et comme indiqué précédemment, les sels classiquement utilisés dans le domaine pharmaceutique se sont avérés inutilisables.

En revanche, et de manière surprenante, il a été trouvé que le sel d'arginine du périndopril, outre le fait qu'il soit nouveau, présente des avantages totalement inattendus par rapport à tous les autres sels étudiés et plus particulièrement par rapport au sel de *tert*-butylamine du périndopril.

La présente invention concerne donc le sel d'arginine de périndopril, ses hydrates ainsi que les compositions pharmaceutiques qui le contiennent.

Le sel d'arginine sera préférentiellement le sel d'argine naturelle ou sel de L-arginine.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent donc du sel d'arginine de périndopril avec un ou plusieurs excipients, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables et appropriés.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus

particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

5 A titre préférentiel, les compositions pharmaceutiques selon l'invention seront des comprimés à libération immédiate.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale.

10 Dans les compositions selon l'invention, la quantité de sel d'arginine est comprise entre 0,2 et 10 mg, préférentiellement entre 1 et 10 mg. Ces compositions pharmaceutiques sont utiles pour le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque.

Les caractéristiques essentielles de ce sel sont une très grande stabilité à la chaleur et à l'humidité comparativement au sel de *tert*-butylamine.

15 En effet, des études de stabilité réalisées sur le long terme dans des conditions de températures et d'humidité bien précises ont conduit aux résultats mentionnés dans le tableau ci-dessous.

20 Dans cette étude, le périndopril a été dosé par chromatographie liquide haute pression en phase inverse en utilisant comme éluant une phase aqueuse (contenant de l'heptane sulfonate de sodium et dont le pH est égal à 2) et de l'acétonitrile (67/33). Le produit a été détecté par UV (215 nm).

25 Cette étude a été réalisée avec des comprimés à libération immédiate contenant soit 2,4 mg de sel d'arginine de périndopril, soit 2,0 mg de sel de *tert*-butylamine de périndopril (ces deux comprimés contiennent chacun 1,7 mg de périndopril). Le dosage des comprimés est effectué après 6 mois de mise en stabilité des comprimés, à différentes températures et à différents pourcentages d'humidité relative (HR).

Le sel d'argine utilisé dans cette étude est le sel de L-arginine. Il a été préparé selon une méthode classique de salification de la chimie organique.

Conditions 6 mois	Sel de <i>tert</i> -butylamine de périndopril Pourcentage restant (%)	Sel d'arginine de périndopril Pourcentage restant (%)
25° C 60 % HR	101,0	99,5
30°C 60 % HR	94,4	98,1
40°C 75 % HR	67,2	98,6

5

Les résultats présentés dans le tableau ci-dessus montrent donc de manière extrêmement claire la très grande stabilité du sel d'arginine par rapport au sel de *tert*-butylamine. En effet, après 6 mois, le sel d'arginine n'est pratiquement pas dégradé alors que le sel de *tert*-butylamine présente un taux de dégradation d'environ 33 %.

10 Ces résultats sont totalement inattendus et ne pouvaient être déduits ou suggérés de l'enseignement de la littérature sur ce produit.

Ils nous permettent d'envisager des contraintes moins lourdes en matière de conditionnement des compositions pharmaceutiques et d'autre part d'obtenir une durée de péremption de nos compositions pharmaceutiques au moins égales à trois ans.

REVENDICATIONS

- 1- Sel d'arginine de périndopril ainsi que ses hydrates.
- 2- Composition pharmaceutique contenant comme principe actif le sel d'arginine de périndopril ainsi que ses hydrates en combinaison avec un plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
5
- 3- Composition pharmaceutique selon la revendication 2 caractérisé en ce qu'elle se présente sous forme de comprimé à libération immédiate.
- 4- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3 caractérisée en ce qu'elle contient de 0,2 à 10 mg de sel d'arginine de périndopril.
- 10 5- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 2 à 4 utile pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
23 octobre 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2003/087050 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 209/42, A61K 31/404, A61P 9/12

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/000507

(22) Date de dépôt international :
17 février 2003 (17.02.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/04847 18 avril 2002 (18.04.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES
LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **DAMIEN,
Gérard** [FR/FR]; 37, rue A. Gault, F-45000 Orléans (FR).
LEFOULON, François [FR/FR]; 33, rue Jules Lemaître,
F-45000 Orléans (FR). **MARCHAND, Bernard** [FR/FR];
15, rue Basse, F-78480 Verneuil sur Seine (FR).

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES
SERVIER**; Direction Brevets, 12, place de la Défense,
F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),
brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 25 mars 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL PERINDOPRIL SALT AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : SEL DE PERINDOPRIL ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LE CONTIENNENT

(57) Abstract: The invention relates to a novel perindopril salt and pharmaceutical compositions containing same. The invention is used for medicaments.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un nouveau sel de périndopril et les compositions pharmaceutiques qui le contiennent. Médicaments.



WO 2003/087050 A3

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/42 A61K31/404 A61P9/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 87835 A (LES LABORATOIRES SERVIER) 22 November 2001 (2001-11-22) claims -----	1,2



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 October 2003

Date of mailing of the international search report

14/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0187835	A	22-11-2001	FR	2811320 A1	11-01-2002
			AU	7641801 A	26-11-2001
			BR	0112367 A	13-05-2003
			CA	2415438 A1	22-11-2001
			CN	1440387 T	03-09-2003
			CZ	20030357 A3	14-05-2003
			EP	1296947 A1	02-04-2003
			WO	0187835 A1	22-11-2001
			HR	20030077 A1	30-04-2003
			HU	0102815 A2	28-02-2002
			NO	20030024 A	03-01-2003
			PL	348492 A1	14-01-2002

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D209/42 A61K31/404 A61P9/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 01 87835 A (LES LABORATOIRES SERVIER) 22 novembre 2001 (2001-11-22) revendications -----	1,2

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents


Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

G document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 octobre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/10/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0187835	A	22-11-2001	FR 2811320 A1	11-01-2002
			AU 7641801 A	26-11-2001
			BR 0112367 A	13-05-2003
			CA 2415438 A1	22-11-2001
			CN 1440387 T	03-09-2003
			CZ 20030357 A3	14-05-2003
			EP 1296947 A1	02-04-2003
			WO 0187835 A1	22-11-2001
			HR 20030077 A1	30-04-2003
			HU 0102815 A2	28-02-2002
			NO 20030024 A	03-01-2003
			PL 348492 A1	14-01-2002
